CORONAVÍRUS
COVID-19

CENÁRIO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA A COVID-19

Março/2021
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA – PROXALUTAMIDA PARA COVID-19

1. ASSUNTO

Pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

2. ANÁLISE

Tecnologia

O vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, infecta principalmente os pneumócitos tipo II do pulmão. Para a entrada na célula, a proteína spike do vírus sofre um priming proteolítico pela protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) e, posteriormente, se liga aos receptores de superfície ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2) dos pneumócitos. Portanto, a regulação da expressão de TMPRSS2 e dos receptores ECA-2 tem potencial de prevenir a entrada do vírus nas células pulmonares. O gene TMPRSS2 possui um elemento de resposta aos andrógenos, os únicos promotores da sua transcrição.

Proxalutamida (GT0918) é um antiandrogênico não esteroidal de segunda geração, antagonista silencioso seletivo de alta afinidade do receptor de andrógeno (RA). Possui duplo mecanismo de ação, que consiste na alta inibição de RA e na rápida indução de regulação negativa de sua expressão. Dessa forma, tanto a expressão quanto a atividade do receptor são reduzidas, o que faz com que o fármaco tenha potencial para ser mais efetivo e menos tóxico em relação aos outros antagonistas de RA. Além disso, a proxalutamida também diminui a expressão de receptores ECA-2.

O medicamento poderá ser utilizado na forma de comprimido para administração oral, sendo seu desenvolvimento original voltado para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) e do câncer de mama.

Desenvolvimento clínico

Atualmente, há dois ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials para a avaliação da proxalutamida no tratamento da COVID-19. Ambos os ensaios estão sendo conduzidos por pesquisadores brasileiros em parceria com uma indústria farmacêutica chinesa.

NCT04446429

Ensaio clínico (fase não informada) randomizado, paralelo, placebo-controlado e duplo-cego, com o objetivo de avaliar um possível efeito protetor da proxalutamida na infecção pelo SARS-CoV-2.

Foram incluídos homens com idade igual ou superior a 18 anos, teste laboratorial de RT-PCR positivo dentro de 7 dias antes da randomização e COVID-19 de gravidade leve (escore ≤3 na escala ordinal de 8 pontos para a COVID-19 da Organização Mundial da Saúde - OMS1[1]). O ensaio possui dois braços de tratamento:

- Comparador ativo: tratamento padrão (nitazoxanida 2 vezes/dia por 6 dias + azitromicina 500 mg/dia por 5 dias) + placebo
- Experimental: Proxalutamida (200 mg/dia) por 15 dias + tratamento padrão

O desfecho primário foi a porcentagem de indivíduos hospitalizados devido à COVID-19 dentro de um período de 30 dias. O estudo foi finalizado em janeiro de 2021.

Resultados

214 homens foram incluídos, sendo 114 randomizados para o tratamento com proxalutamida. As características da linha de base não foram informadas. Não houve efeitos adversos durante o curso do estudo. Os resultados principais estão sintetizados na Tabela 1.

[1] 1Escores da escala de COVID-19 da OMS: 8. Morte; 7. Hospitalizado em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 6. Hospitalizado em ventilação não invasiva ou em dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 5. Hospitalizado, requerendo oxigenação suplementar; 4. Hospitalizado, não requerendo oxigenação suplementar, mas requerendo tratamento médico contínuo; 3. Hospitalizado, não requerendo oxigenação suplementar e tratamento médico contínuo; 2. Não hospitalizado, mas com limitações nas atividades; 1. Não hospitalizado, sem limitações nas atividades.

Tabela 1: Desfechos clínicos do estudo

Desfecho	Proxalutamida (n=114)	Controle (n=100)	Diferença (valor p)
Hospitalização	0 (0%)	27 (27%)	<0,0001*
Ventilação mecânica	0 (0%)	9 (9%)	<0,0001
Morte	0 (0%)	2 (2%)	0,13

*26,99% (IC 95%: 8,5981 – 36,4231)

NCT04728802

Ensaio clínico de fase 3, randomizado, paralelo, placebo-controlado e duplo-cego, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da proxalutamida no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram incluídos homens e mulheres com idade igual ou superior a 18 anos, hospitalizados com sintomas de COVID-19, teste laboratorial de RT-PCR positivo dentro de 7 dias antes da randomização e com baixa saturação (<90%), necessidade de ventilação e 25% a 50% dos pulmões comprometidos (escore de 3 a 5 na escala da OMS). O ensaio possui dois braços de tratamento:

- Comparador ativo: tratamento padrão + placebo por 14 dias
- Experimental: Proxalutamida (300 mg/dia) por 14 dias + tratamento padrão

O desfecho primário é a eficácia da proxalutamida, avaliada pelos escores na escala da OMS, dentro de um período de 14 dias. O estudo ainda está em andamento e tem previsão de término para dezembro de 2021.

Resultados (apresentados em coletiva de imprensa)

Foram incluídos mais de 600 pacientes, selecionados de 15 hospitais de 12 municípios do Amazonas, sendo a maioria infectada pela variante P.1; 590 finalizaram o acompanhamento e 294 receberam proxalutamida. As características da linha de base estão apresentadas na Tabela 2.

Os efeitos adversos principais foram (frequência aproximada): aumento da fome (25%), diarreia (15%), cansaço (8%), aumento de libido (7%), irritabilidade (3%) e ereção prolongada (2% dos homens). Na Tabela 3, estão apresentados os principais desfechos de eficácia.

Tabela 2: Características da linha de base

Desfecho	Proxalutamida (n=294)	Controle (n=296)
Homem	56,8%	57,8%
Idade média	53,5 anos	53 anos
Oxigênio contínuo	97%	96%
Ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio	69%	67%

Tabela 3: Desfechos de eficácia do estudo

Desfecho	Proxalutamida (n=294)	Controle (n=296)	Diferença (valor p)
Tempo de hospitalização (média)	5 dias	14 dias	<0,0001
Ventilação mecânica	4,4%	52,7%	<0,0001
Morte (dia 14)	12 (3,7%)	141 (47,6%)	92,2%; <0,0001
Livre de oxigênio	92,5%	33,3%	64,3%; <0,0001[b]
Alta hospitalar (dia 14)	32,8%	89,1%	<0,0001
Tempo até melhora clínica	13 dias	19 dias	<0,0001

3. CONCLUSÕES

Os resultados disponíveis sobre a proxalutamida apontam para uma importante redução na frequência de hospitalização e necessidade de ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 leve, e redução na frequência de morte, necessidade de ventilação mecânica invasiva e tempo de hospitalização para os pacientes internados. Entretanto, a evidência disponível para o medicamento ainda é incipiente, sendo os resultados preliminares, com informações limitadas sobre a segurança, as características da população incluída, tratamento e desfechos obtidos.

4. FONTES

1. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04446429?term=NCT04446429&draw=2&rank=1
2. https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04728802?term=proxalutamide&draw=2&rank=1
3. https://assets.researchsquare.com/files/rs-135303/v1_stamped.pdf
4. https://zukka.com.br/wp-content/uploads/2021/03/Proxa-Rescue-AndroCoV-Trial-Apresentacao-pre-final-10-mar-2021.pdf
5. https://www.prnewswire.com/news-releases/kintor-pharmaceutical-announces-results-from-investigator-initiated-brazil-trial-demonstrating-92-reduction-in-mortality-in-hospitalized-covid-19-patients-301245257.html